Aus dem Physiologischen Institut, Lehrstuhl I
der Universität Düsseldorf
Komm. Leiter: Prof. Dr. V. Thämer

WIRKUNG UND MECHANISMUS VON ADRENALIN AUF DAS ARTERIELLE UND VENÖSE SYSTEM DES GROSSEN KREISLAUFS DES HUNDES UNTER BERÜCKSICHTIGUNG PASSIVER VERÄNDERUNGEN DER MECHANISCHEN EIGENSCHAFTEN

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Artur Spokojny

1982

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 2014774

Aus dem Physiologischen Institut, Lehrstuhl I
der Universität Düsseldorf
Komm. Leiter: Prof. Dr. V. Thämer

WIRKUNG UND MECHANISMUS VON ADRENALIN AUF DAS ARTERIELLE UND VENÖSE SYSTEM DES GROSSEN KREISLAUFS DES HUNDES UNTER BERÜCKSICHTIGUNG PASSIVER VERÄNDERUNGEN DER MECHANISCHEN EIGENSCHAFTEN

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Artur Spokojny

1982

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez. Prof. Dr. G. Arnold

Referent
gez. Prof. Dr. V. Thämer

Korreferent
gez.: Prof. Dr. G. Arnold

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Methodik	11
Versuchsprotokoll	15
Ergebnisse	18
A) Passive Veränderungen des Blutvolumens des großen Kreislaufs	18
B) Wirkung von Adrenalin	25
Diskussion	29
A) Passive Veränderungen des Blutvolumens des großen Kreislaufs	29
B) Wirkung von Adrenalin	36
Zusammenfassung	43
Literaturverzeichnis	45
Lebenslauf	56

Die vorgelegte Arbeit entstand in den Jahren 1980 und 1981 im Physiologischen Institut I im Labor, dem ursprünglich Prof. Dr. E. R. Müller-Ruchholtz vorstand, unter der technischen Mithilfe von Dr. A. Yamada und M. Offermann.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

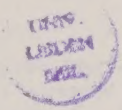
https://archive.org/details/IA41535714_0123

EINLEITUNG

Seit langem ist bekannt, daß die Einstellung der Größe des Herzzeitvolumens nicht nur vom Herzen selbst, sondern auch von den Blutgefäßen abhängig ist. So gehören Nachlast, d.h. der Widerstand, gegen den das Herz arbeiten muß, und Vorlast, d.h. die Füllung der Ventrikel in der enddiastolischen Phase, zu den wichtigsten Determinanten der Herzleistung. Der rechtsatriale Druck spielt dabei eine besondere Rolle. Zum einen bestimmt er den Füllungsdruck im rechten Ventrikel und somit dessen Auswurfsleistung, zum anderen ist er Enddruck für den großen Kreislauf (GUYTON 1973).
Wird nun mehr Volumen dem Herzen zugeführt, so steigt der Druck im rechten Vorhof, dadurch auch der enddiastolische Druck des rechten Ventrikels, und entsprechend dem Frank-Starling-Mechanismus das Schlagvolumen des rechten Ventrikels (FRANK 1895, PATTERSON 1914).
Eine Volumengabe durch eine Infusion führt, wenn keine Gegenregulation auftritt, zu einem Anstieg des Herzzeitvolumens. So nahm das Herzzeitvolumen in Hunden, deren Barorezeptoren ausgeschaltet waren, um 7 % je 1 ml/kg Volumengabe zu (LOCHNER 1952).

Der gleiche Effekt kann erzielt werden, wenn nicht Volumen von außen, sondern der Kreislauf selbst Volumen aus einem körpereigenen Reservoir mobilisiert.

In der Tat kann die Größe des venösen Blutvolumens auf nervösem Weg verändert werden (FOLKOW 1955, MELLANDER 1970).



Dies trifft vor allem auf den Carotissinus-Barorezeptorenreflex zu (RASHKIND 1953, ROSS 1961b, BRAUNWALD 1963, BROWSE 1966, SHOUKAS 1973, DREES 1974, MÜLLER-RUCHHOLTZ 1979, SHOUKAS 1980, BRUNNER 1981).
Auch Dehnungsreflexe in den Vorhöfen und Ventrikeln (SALISBURY 1960, ROSS 1961a, RUTLEN 1981c) beeinflussen das Volumen des großen Kreislaufs. Eine Stimulation des Splanchnicus-Sympathikusnerven führt zu einer Verminderung des im Splanchnikusgebiet lokalisierten Blutvolumens (BROOKSBY 1971, 1972, DONALD 1974, KARIM 1976, CARNEIRO 1977) und bewirkt somit eine Zunahme des Herzzeitvolumens (GREENWAY 1979).

Diese Volumenveränderungen werden vor allem über adrenerge Rezeptoren vermittelt. Eine Gabe von α bzw. ß-Agonisten führt zu einer Verminderung des venösen Blutvolumens (KAISER 1964, GREEN 1977, MÜLLER-RUCHHOLTZ 1977a, 1977b, IMAI 1978, RUTLEN 1981a, 1981b), wobei der zu Grunde liegende Mechanismus Gegenstand kontroverser Diskussion ist. Einerseits wird eine Abnahme des venösen Blutvolumens als eine Venokonstriktion gedeutet (KAISER 1964, MÜLLER-RUCHHOLTZ 1977a), andererseits wird angenommen, daß eine Volumenabnahme nicht Ausdruck einer Änderung des Venentonus ist, sondern eher über den Tonus der Arteriolen und eine unterschiedliche Verteilung von Teilflüssen bestimmt wird (CALDINI 1974). Die unterschiedlichen Auffassungen seien nachstehend im Detail erläutert.

Das gesamte Blutvolumen des großen Kreislaufs, V_t, unterteilt sich in "unstressed volume", V_o, und in "stressed volume", V_s, (SHOUKAS 1973). Das "unstressed volume", der schraffierte Anteil in Abbildung 1, entspricht dem Volumen im Gefäßsystem, wenn der dort herrschende Druck gleich dem atmosphärischen Druck ist, d.h., der transmurale Druck oder der Blutdruck im gesamten Gefäßsystem beträgt 0 mmHg. Jedes weitere Volumen führt entsprechend der Druck-Volumen-Beziehung des Gefäßsystems zu einem Druckanstieg und wird deswegen als "stressed volume" bezeichnet. Eine Verminderung des "unstressed volume", z.B. durch ein Freisetzen von Blutvolumen aus der Milz im Hund, würde im intakten Kreislauf bei unverändertem Gesamtvolumen eine Zunahme des "stressed volume" bedingen und so den mittleren Füllungsdruck zunehmen lassen.

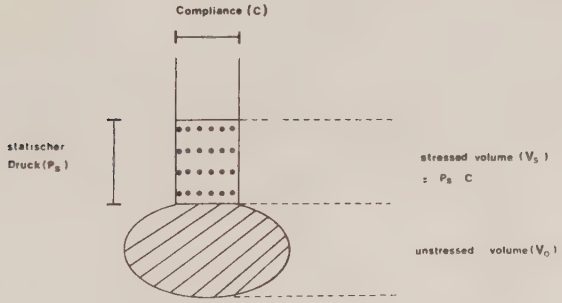


Abb. 1: Schematische Darstellung des Blutvolumens, Unterscheidung zwischen "stressed volume", V_s, und "unstressed volume", V_o, C = Compliance, P_s = statischer Druck.

Wie groß dieser bei einem definierten Volumen ist, bestimmt das Volumen-Druck-Verhalten des Systems bzw. die Compliance, der Kehrwert des Elastizitätskoeffizienten. Die Compliance wird aus dem Quotienten von Volumenänderungen zu Druckänderungen ermittelt. Eine hohe Compliance bedeutet, daß mehr Volumen für den gleichen Druck benötigt wird, als bei einer niedrigeren Compliance.

In Abb. 1 entspricht der Querschnitt des Gefäßes der Compliance und die Höhe der Flüssigkeitssäule dem Druck. Das "stressed volume" ist dann das Produkt aus Druck und Compliance. Für den großen Kreislauf sei das die Compliance, C_t, und der statische Blutdruck, der sich bei Kreislaufstillstand einstellt, oder der mittlere Füllungsdruck, P_s. Es gilt also:

$$(1) \qquad V_s = P_s \times C_t.$$

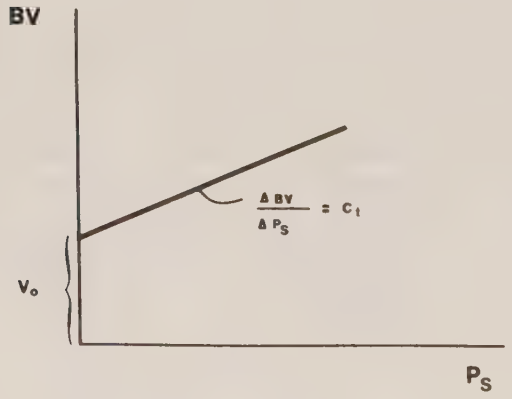


Abb. 2: Schematische Darstellung der Volumen-Druck-Beziehung des großen Kreislaufs bei konstantem Fluß; BV = Gesamtvolumen, V_o = "unstressed volume", Ct = Compliance des großen Kreislaufs, P_s = mittlerer Füllungsdruck des großen Kreislaufs.

Unter dynamischen Bedingungen kann die Größe des mittleren Füllungsdrucks vom rechtsatrialen Druck, P_{ra}, dem Fluß, Q, und dem Widerstand zum venösen Rückstrom, R_{vr}, bestimmt werden (GUYTON 1973, CALDINI 1974).

Der Druckgradient für den venösen Rückstrom entspricht der Differenz aus Füllungsdruck und rechtsatrialem Druck.
Nach dem Ohmschen Gesetz gilt dann:

$$(2a) \quad R_{vr} = (P_s - P_{ra}) / Q$$

$$(2b) \quad P_s = Q \times R_{vr} + P_{ra}$$

Somit kann das "stressed volume" auch von dynamischen Faktoren wie Fluß und Widerstand abhängen.
Es gilt nämlich:

$$(3) \quad V_s = (Q \times R_{vr} \times C_t) + (P_{ra} \times C_t)$$

Wird in einer Versuchsanordnung der rechtsatriale Druck konstant gehalten und mit Hilfe eines extrakorporalen Reservoirs Änderungen des Volumens des großen Kreislaufs bestimmt, so bewirkt eine Flußsteigerung eine Zunahme des intrakorporalen Blutvolumens (MÜLLER-RUCHHOLTZ 1977a).

Entsprechend der Gleichung (3) nimmt das Volumen bei Flußsteigerung in Abhängigkeit von R_{vr} und C_t zu. Zur Vereinfachung können diese Parameter als Produkt $R_{vr} \cdot C_t$ zusammengefaßt werden. Dieses Produkt ist die Zeitkonstante des großen Kreislaufs, mit der Einheit Zeit und entspricht der Steigung der Volumenflußkurve bei konstantem P_{ra} (Abb. 3).

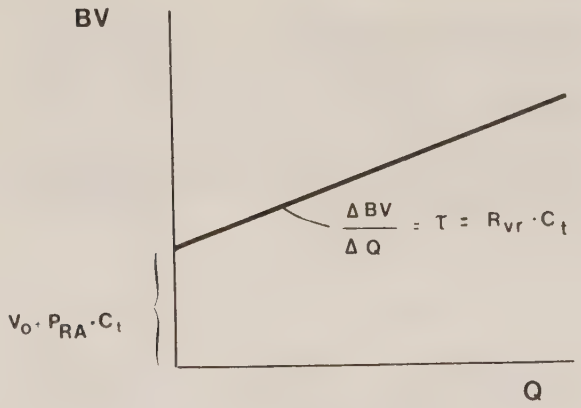


Abb. 3: Schematische Darstellung der Volumen-Flußbeziehung des großen Kreislaufs bei konstantem rechtsatrialem Druck.
BV = Gesamtblutvolumen, Q = Fluß, V_0 = "unstressed volume", P_{ra} = Druck im rechten Vorhof, C_t = Compliance des großen Kreislaufs, R_{vr} = Widerstand zum venösen Rückstrom, τ = Zeitkonstante.

Dieser Wert betrifft aber nur das "stressed volume", nicht das "unstressed volume" und soll deshalb nicht mit der mittleren Kreislaufzeit verwechselt werden, die das Gesamtvolumen betrifft. Bei konstantem rechtsatrialem Druck und Fluß ist das "stressed volume" proportional zu dieser Zeitkonstante (Gleichung 3).

Eine durch physiologische oder pharmakologische Stimuli ausgelöste aktive Abnahme des venösen Blutvolumens kann entweder das "stressed volume" oder das "unstressed volume" oder auch beide zusammen betreffen. Wird in einer Versuchsanordnung, in der der rechtsatriale Druck und der Fluß konstant gehalten werden, das "stressed volume" abnehmen, so weist dies auf eine Änderung des venösen Widerstands oder der Compliance hin und würde so auf eine aktive Änderung des Venentonus hindeuten (GUYTON 1973). Veränderungen des "unstressed volume" indizieren eine Verringerung der venösen Kapazität. Dies kann ein Entleeren eines Reservoirs, wie z.B. der Milz, bedeuten oder auch eine Verringerung der Venenweite.

In der Untersuchung über die Wirkung von Adrenalin auf den Kreislauf entwickelten Caldini und seine Mitarbeiter (1974) eine Hypothese, die eine Volumenabnahme aus dem großen Kreislauf erklären läßt, ohne daß die Venen aktiv daran beteiligt sind. Der große Kreislauf solle aus zwei parallelgeschalteten Gefäßabschnitten bestehen, wobei diese unterschiedlichen Zeitkonstanten bzw. $R_{vr} \times C$ Produkte haben.

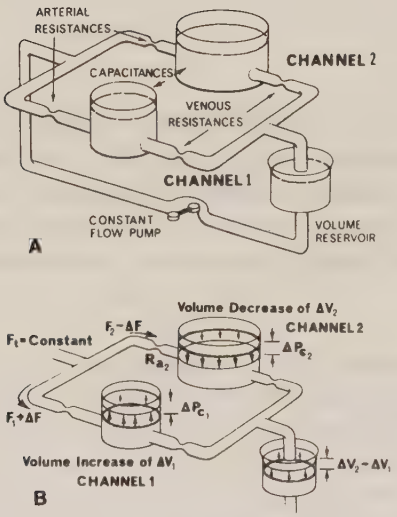


Abb. 4: Analog das Kreislaufmodell nach Caldini (1974). Darstellung der Wirkung von Adrenalin auf das Blutvolumen des großen Kreislaufs. Erklärungen im Text (entnommen aus Brunner et.al. (1981)).

Bei konstantem Fluß und rechtsatrialem Druck sind die Volumenänderungen der jeweiligen Gefäßabschnitte abhängig von den Teilflüssen und der Zeitkonstante der betroffenen Teilgebiete (Gleichung 3). Das Teilgebiet mit langer Zeitkonstante würde dem Splanchnikusgebiet entsprechen, das mit kurzer Zeitkonstante dem Extrasplanchnikusgebiet. Nach Caldinis Theorie bewirkt Adrenalin über eine unterschiedliche Änderung des Arteriolentonus eine Umverteilung der Teilflüsse der parallelgeschalteten Teilgebiete, wobei der Fluß für den Gesamtkreislauf konstant bleibt.

Die Zeitkonstanten für Splanchnikus und Extrasplanchnikusgebiet werden durch Adrenalin nicht verändert. Es kommt zu einer Flußzunahme im Kurzzeitgebiet und demnach reziprok zu einer Flußabnahme im Langzeitgebiet. Da aber für den Flußanstieg im Kurzzeitgebiet weniger Volumen benötigt wird als durch die Flußabnahme um den gleichen Betrag im Langzeitgebiet freigeworden ist, so erscheint das restliche Volumen im Herzen oder bei konstantgehaltenem Vorhofdruck in einem extrakorporalen Reservoir (Abb. 4).
Wichtig ist, daß solche Volumenänderungen nur das "stressed volume" betreffen. Für eine Volumenabnahme nach der Theorie Caldinis müssen zwei Voraussetzungen gegeben sein. Erstens muß es zwei parallelgeschaltene Gefäßabschnitte mit unterschiedlichen Zeitkonstanten geben und zweitens muß der Fluß zu Gunsten des Abschnitts mit der kurzen Zeitkonstante umverteilt werden.

Andere Autoren kamen zum Ergebnis, daß Adrenalin ebenfalls das Blutvolumen im großen Kreislauf abnehmen läßt, rechnen aber den größeren Teil der Abnahme dem "unstressed volume" zu (MITZNER 1975, SHOUKAS 1980). Allerdings konnte in beiden Untersuchungen der mittlere Füllungsdruck und Compliance zusammen nicht bestimmt werden, so daß eine genaue Unterscheidung zwischen "stressed" und "unstressed volume" nicht möglich war.

In einer neueren Untersuchung, in der Splanchnikus- und Extrasplanchnikusgebiet getrennt voneinander drainiert wurden, waren die Zeitkonstanten dieser Teilgebiete nicht signifikant voneinander verschieden (BRUNNER 1981). Zudem wurden alle Untersuchungen zur Wirkung von Adrenalin auf das venöse Blutvolumen an Hunden vorgenommen, in denen der kleine Kreislauf intakt war und so aktiv an den Volumenänderungen beteiligt gewesen sein konnte (MITZNER 1976).

In der vorliegenden Untersuchung sollte die Wirkung von Adrenalin auf den großen Kreislauf allein untersucht werden, wobei Veränderungen sowohl des "unstressed volume" als auch des "stressed volume" erfaßt werden sollten. Dadurch soll geklärt werden, inwieweit das kapazitativ-venöse System des großen Kreislaufs aktiv an den Volumenänderungen beteiligt ist. Da diese Untersuchungen voraussetzen, daß keine passiven Volumenänderungen durch Fluß und rechtsatrialen Druck die Messungen beeinflussen, sollten beide Parameter konstant gehalten werden.

In einer parallel dazu verlaufenden Untersuchung sollte der Einfluß dieser Parameter auf das Blutvolumen des großen Kreislaufs quantifiziert werden, zumal im intakten Kreislauf Adrenalin zu Veränderungen des Herzzeitvolumens und des rechtsatrialen Drucks führt. Insgesamt sollten Compliance, Zeitkonstante und mittlerer Füllungsdruck bestimmt werden, sowie der Einfluß von Flußänderungen auf diese Parameter. In einem zweiten Schritt sollte dann der Einfluß von Adrenalin auf den großen Kreislauf untersucht werden unter Berücksichtigung der mechanischen Eigenschaften.

METHODE

Es wurden 22 mischrassige Hunde beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht von 27 ± 0,5 kg untersucht. Die Tiere erhielten zur Narkoseeinleitung 10 mg/kg Thiopental und anschließend 60 mg/kg Chloralose und 600 mg/kg Urethan. Sie wurden intubiert und mit Raumluft beatmet. Zur Aufhebung der Gerinnung erhielten sie 3 mg/kg Heparin und vor Beginn der Operation am Herzen wurden 2 ml einer 2 %igen Lösung von Xylocain gegeben, um Rhythmusstörungen während der Bypassoperation vorzubeugen.
Um eine reflektorische Gegenregulation bei Änderungen des arteriellen Blutdrucks zu verhindern, wurde bei allen Tieren der Nervus vagus im Halsbereich und der Carotissinusnerv beiderseits durchtrennt.

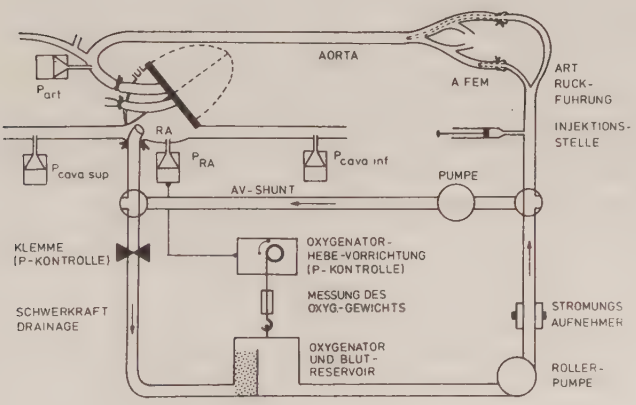


Abb. 5: Schematische Darstellung des Versuchaufbaus mit extracorporaler Zirkulation

Nach Thorakotomie im 4. oder 5. Interkostalraum rechts wurde ein vollständiger cardiopulmonaler Bypass angelegt. Der rechte Vorhof wurde vom Herzohr aus kanüliert, so daß das gesamte venöse Blut gesammelt werden konnte. Nach Anschluß an die extrakorporale Zirkulation wurden die Aorta ascendens und die A. pulmonalis mit Hilfe einer Gefäßklemme verschlossen. Das Herz wurde in der atrioventrikulären Ebene ebenfalls abgeklemmt und beide Kammern wurden excidiert, ebenso wie alle Lungen nach Ligation der Hili. Das gesamte venöse Blut floß in einen Gasdispersions-Oxygenator (Cobe $^{(R)}$), der zugleich als Blutreservoir diente. Die Gaszufuhr zum Oxygenator bestand aus einem Gemisch aus reinem Sauerstoff und Carbogen (95 % O_2 + 5 % CO_2) und wurde so eingestellt, daß ein arterieller pCO_2 von 40 $\pm$ 5 mmHg und ein arterieller pO_2 von ca. 300 mmHg über die gesamte Versuchsdauer aufrecht erhalten werden konnte. Über eine Rollerpumpe wurde das arterialisierte Blut in die A. femoralis zurückgeführt. Ein Wärmetauscher im Oxygenator sorgte für eine konstante Körpertemperatur von 38 $\pm$ 0.20° C. Der Oxygenator wurde vor Versuchsbeginn mit ca. 2,5 l Spenderblut gefüllt. Das für den jeweiligen Hund adäquate Fördervolumen der Rollerpumpe (Fluß) wurde unter Berücksichtigung des fehlenden Herz-Lungen-Kompartimentes entsprechend der modifizierten Formel von Wiggers berechnet (WIGGERS 1944).

$$\text{Fluß (l/min)} = 2{,}64 \cdot \text{kg}^{\frac{2}{3}} \cdot 0{,}112$$
$$\triangleq 2{,}6 \text{ l/min} \cdot \text{m}^2$$

Der Druck im rechten Vorhof konnte mit Hilfe eines Regelkreises, mit dem die Oxygenatorhöhe eingestellt werden konnte, und einer Klemme, mit der das Lumen des Drainageschlauches eingeengt wurde, beliebig eingestellt und kontrolliert werden. Die zur Druckmessung benutzten Goodale-Lubin-Katheter waren zuvor von einem Seitenast der V. jugularis re., der V. cephalica li. und der V. saphena magna unter Röntgenkontrolle zum rechten Vorhof, zur Vena cava superior und Vena cava inferior vorgeschoben. Ein vom Sollwert abweichender Druck des rechten Vorhofs wurde durch eine elektrische Hebevorrichtung korrigiert, mit der die Höhe des Oxygenators variiert und damit das hydrostatische Druckgefälle zwischen rechtem Vorhof und Oxygenator beeinflußt werden konnte. Wegen ihrer Blutspeicherfunktion wurde die Milz exstirpiert. Änderungen des intracorporalen Blutvolumens wurden als Gewichtsänderungen des Oxygenators erfaßt und fortlaufend registriert. Eine Abnahme des intracorporalen Blutvolumens zeigte sich an einer Zunahme des Blutvolumens im Oxygenator und umgekehrt. Der arterielle Druck wurde über einen Goodale-Lubin-Katheter, der in der Aorta ascendens plaziert war, mit Hilfe eines Druckaufnehmers (Statham P 23 AA) gemessen. Die venösen Drücke wurden ebenfalls mit Druckaufnehmern (Statham P 23 BB) gemessen.

Folgende Meßgrößen wurden auf einem Mehrkanalschreiber (Dynograph R., Fa. Beckman) fortlaufend registriert:

Der Druck der Aorta ascendens.

Das Fördervolumen der Rollerpumpe (HZV).

Der Druck in der Aorta ascendens im Bereich von 0 - 20 mmHg zur Bestimmung des mittleren Füllungsdrucks.

Die Drücke in der oberen und unteren Hohlvene, sowie im rechten Vorhof.

Das Gewicht des Oxygenators.

Im arteriellen Blut wurden regelmäßig pH, pO_2, pCO_2, Basenüberschuß und Serumkalium bestimmt. Abweichungen von der Norm wurden korrigiert, indem die Gaszufuhr zum Oxygenator verändert wurde, bzw. Natriumbicarbonat oder Kaliumchlorid infundiert wurde. Ferner wurden Gesamt- und freies Hämoglobin, sowie der Hämatokrit regelmäßig gemessen.
Bei den Untersuchungen wurde Adrenalin (Suprarenin^R, Hoechst) als Dauerinfusion in der Dosierung von 1 µg/kg · min verwendet.

VERSUCHSPROTOKOLL

Bei Erreichen eines konstanten arteriellen Drucks und Blutvolumens wurden als Kontrollbedingungen ein rechtsatrialer Druck von 5 mmHg und ein Fluß von 2,6 l/min m^2 eingestellt.
Zur Bestimmung des mittleren Füllungsdrucks wurde die Rollerpumpe angehalten, Ein- und Ausfluß des extrakorporalen Kreislaufs abgeklemmt und mittels einer zweiten Pumpe über einen extrakorporalen AV-Shunt so lange Blut aus den Arterien in die Venen gepumpt, bis sich in beiden Gefäßabschnitten der gleiche Druck eingestellt hat. Dieser Druck entspricht dem mittleren Füllungsdruck des großen Kreislaufs. Dieser Druck stellte sich innerhalb von 7 - 10 sec ein, so daß etwaige venomotorische Reflexe kaum eine Rolle spielen dürften (GUYTON 1954, DREES 1974).

Um die Volumen-Druck-Beziehung des großen Kreislaufs aufzunehmen, wurde jeweils ein rechtsatrialer Druck von 3, 5, 7, 9, 11 mmHg als Meßpunkt gewählt. Ausgehend von 5 mmHg wurde der rechtsatriale Druck auf die obengenannten Werte eingestellt und die dabei aufgetretenen Änderungen des intracorporalen Volumens gemessen. Dann wurde der Druck wieder auf den Ursprungswert gebracht und ebenfalls die Volumenänderung gemessen. Beide Werte für die Volumenänderungen wurden gemittelt und ergaben so den Punkt auf der Volumen-Druckkurve (Abb. 2).

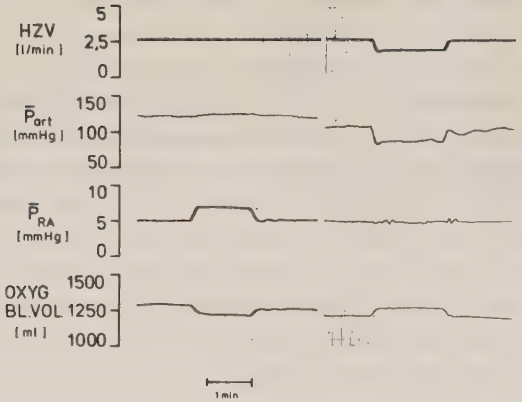


Abb. 6: Bestimmung der Volumen-Druck- bzw. Volumen-Fluß-Beziehung des großen Kreislaufs. HZV = Fluß, P_{art} = art. Mitteldruck, P_{RA} = Druck im rechten Vorhof, OXYG BL.VOL. = Blutvolumen im Oxygenator

In einem zweiten Schritt wurden bei einem konstanten rechtsatrialen Druck von 5 mmHg der Fluß auf jeweils 70, 8o, 120, 130, 150 % des Ausgangswertes eingestellt und die Volumenänderungen im Oxygenator bestimmt. Danach wurde der Fluß wieder auf den Ausgangswert gebracht und die aufgetretenen Volumenänderungen ebenfalls bestimmt. Aus beiden Werten wurde ein Mittelwert gebildet (Abb. 3).

In 7 Hunden wurde die Abhängigkeit von Compliance und mittlerem Füllungsdruck vom Fluß untersucht. Bei einem Fluß von 80, 100, 120, 150 % des Ausgangswerten wurden die Werte, wie oben beschrieben, bestimmt.

Während einer Dauerinfusion von Adrenalin in der Dosierung von 1 µg/kg · min wurden nach Erreichen eines stabilen arteriellen Drucks und konstantem Oxygenatorvolumens die Messungen wiederholt und mit denen unter Kontrollbedingungen verglichen.
Die statistische Auswertung erfolgt, soweit nicht anders angegeben, mit dem Students t-Test für ungepaarte Stichproben und dem Korrelationsverfahren für lineare und logarithmische Regressionen, das nur für die Mittelwerte angewandt wurde.

Unterschiede wurden nur bei $p < 0,05$ als statisch signifikant betrachtet.

ERGEBNISSE

A) Passive Veränderung des Blutvolumens des großen Kreislaufs

In 22 Hunden wurde die Volumen-Fluß-Beziehung des großen Kreislaufs im Bereich von 70 - 150 % des Ausgangswertes für den Fluß untersucht (2,6 l/min · m^2 = Q_{100}).
Eine Reduktion des Flusses bewirkte eine Abnahme, eine Anhebung eine Zunahme des intrakorporalen Blutvolumens.
In Abb. 7 sind die Ergebnisse einer schrittweisen Änderung des Flusses zusammengefaßt. Die Volumenänderungen waren mit zunehmendem Fluß signifikant weniger stark ausgeprägt.
Mit Hilfe eines Kurvenanpassungsverfahrens konnte folgende Beziehung ermittelt werden:

$$\Delta BV = -36,6 + 8,0 \ln Q$$
$$r = 0,99,\ n = 6$$

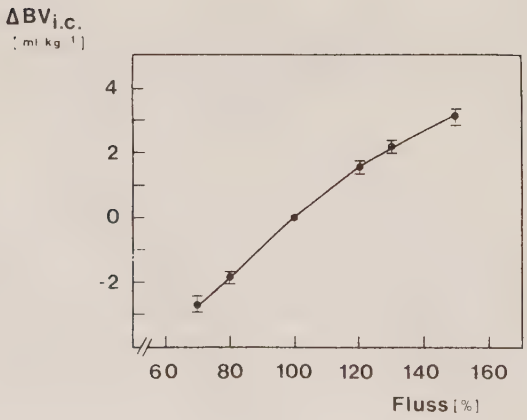


Abb. 7: Die Volumen-Fluß-Beziehung des großen Kreislaufs. ΔBV_{ic} = Änderungen des intrakorporalen Blutvolumens.

In den gleichen Versuchen wurden ebenfalls die Abhängigkeit des arteriellen Drucks und des totalen peripheren Widerstands (TPR) vom Fluß untersucht. Wie in Abb. 8 dargestellt ist, stieg der arterielle Druck nicht proportional zum Fluß an. Eine Reduktion des Flusses auf Q_{70} bewirkte im Mittel einen arteriellen Druckabfall um 25,7 ± 1,7 %. Bei Q_{150} war der arterielle Druck um 31,6 ± 2,5 % angestiegen. Der totale periphere Widerstand nahm mit zunehmendem Fluß ab (Abb. 8).

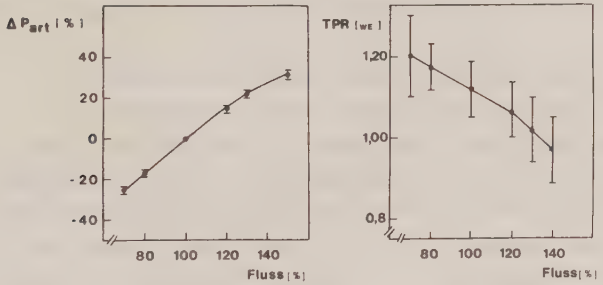


Abb. 8: Die prozentualen Änderungen des arteriellen Drucks (Part) in Abhängigkeit vom Fluß.
Die Abhängigkeit des totalen peripheren Widerstands (T_{PR}) vom Fluß.
(1 WE ≙ 100 mmHg/2,6 l/min · m^2).

Um die Volumen-Druck-Beziehung des großen Kreislaufs zu ermitteln, wurde zunächst bei konstantem Fluß untersucht, ob sich der Gradient zwischen mittlerem Füllungsdruck (P_s) und rechtsatrialem Druck (P_{RA}) in Abhängigkeit vom letzteren ändert.

Abb. 9 zeigt deutlich, daß bei Anheben des Druckes im rechten Vorhof der mittlere Füllungsdruck um den gleichen Betrag ansteigt. In 22 Versuchen waren die Gradienten bei einem P_{RA} = 5 mmHg und bei einem P_{RA} = 9 mmHg im gepaarten t-Test nicht signifikant unterschiedlich.
Somit sind Änderungen des rechtsatrialen Drucks bei konstantem Fluß gleichbedeutend mit Änderungen des mittleren Füllungsdrucks und können so zur Bestimmung der Compliance herangezogen werden.

Der rechtsatriale Druck wurde ebenfalls in 22 Versuchen schrittweise von 3 auf 11 mmHg angehoben. Das intrakorporale Blutvolumen nahm wie in Abb. 9 dargestellt, proportional zum Druck zu. Die Beziehung zwischen rechtsatrialem Druck und intrakorporalem Blutvolumen zeigte in dem gemessenen Bereich einen linearen Verlauf. Da der Gradient zwischen P_s und P_{RA} unverändert geblieben ist, entspricht die Steigung dieser Geraden der Compliance des großen Kreislaufs (C_t) (siehe Abb. 3). Der Wert für die Compliance betrug im Mittel $1,07 \pm 0,08$ ml/mmHg · kg .

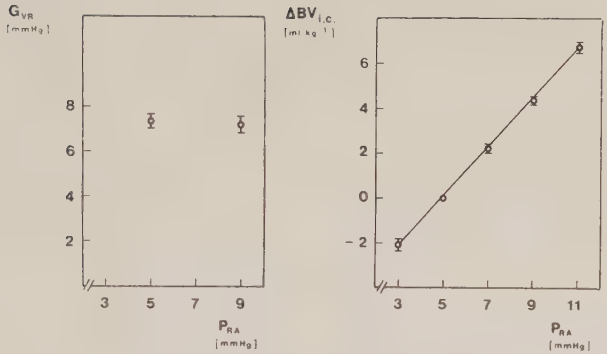


Abb. 9: Der Einfluß von Änderungen des rechtsatrialen Drucks (P_{RA}) auf den Gradienten zum venösen Rückstrom ($G_{vr} = P_s - P_{ra}$) und auf das Blutvolumen (ΔBV_{ic}).

In 7 Versuchen wurde die Abhängigkeit der Compliance vom Fluß untersucht (Abb. 10). C_t wurde bei einem Fluß von 80, 100, 120 und 150 % des Ausgangswertes bestimmt. Bei Q_{80} betrug die Compliance 1,33 $\pm$ 0,10 ml/mmHg · kg.
Bei Q_{150} war C_t mit 0,93 $\pm$ 0,11 ml/mmHg · kg signifikant niedriger ($p < 0,02$). Die Compliances bei Q_{100} und Q_{120} mit den Werten von 1,18 $\pm$ 0,11 bzw. 1,14 $\pm$ 0,13 ml/mmHg · kg waren nicht signifikant verschieden.

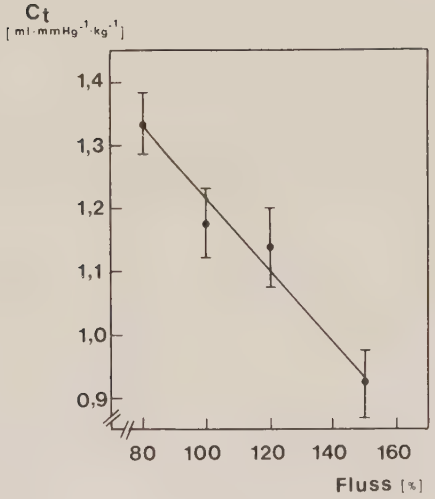


Abb. 1o: Änderungen der Compliance des großen Kreislaufs (C_t) in Abhängigkeit vom Fluß.

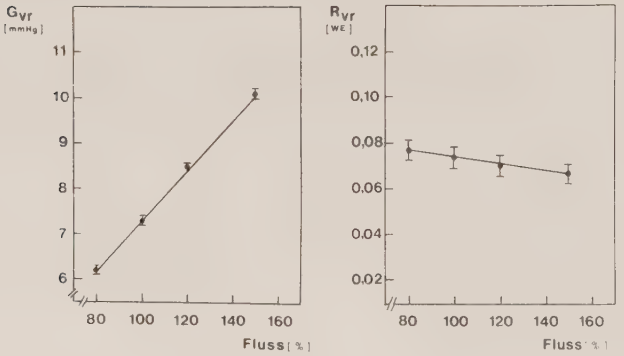


Abb. 11: Änderungen des Gradienten zum venösen Rückstrom (G_{vr}) und des Widerstands zum venösen Rückstrom (R_{vr}) in Abhängigkeit vom Fluß.

In 18 Versuchen wurde ausgehend von unterschiedlichen Flüssen der mittlere Füllungsdruck bei einem rechtsatrialen Druck von 5 mmHg bestimmt. Die Ergebnisse, die Abhängigkeit des mittleren Füllungsdrucks vom Fluß, sind in Abb. 11 zusammengefaßt. Auf der Ordinate ist der Gradient für den venösen Rückstrom (G_{vr}), die Differenz zwischen P_s und P_{RA}, aufgetragen. Der Gradient stieg von 6,21 $\pm$ 0,47 mmHg bei Q_{80} auf 10,39 $\pm$ 0,85 mmHg bei Q_{150} proportional zum Fluß an. Der mittlere Füllungsdruck (P_s) bei Q_{100} und P_{RA} = 5 mmHg betrug, in 22 Hunden ermittelt, 12,57 $\pm$ 0,49 mmHg.

Aus diesen Werten wurde dann der Widerstand zum venösen Rückstrom (R_{vr}) ermittelt. Dieser ist der Quotient aus G_{vr} und Fluß. In Abb. 11 ist der R_{vr} in Widerstandseinheiten aufgetragen. Der R_{vr} zeigte keine signifikanten Unterschiede bei verschiedenen Flüssen.

Die Steigung der Volumen-Fluß-Kurve entspricht, wie eingangs erwähnt, der Zeitkonstante des großen Kreislaufs (Abb. 3). Diese errechnet sich nach folgender Formal:

$$\tau = \Delta BV' = 8{,}0 \cdot Q^{-1}$$

Mit zunehmendem Fluß wird die Zeitkonstante also kleiner. Vergleichen wir dazu R_{vr} und C_t, die unabhängig von der Volumen-Flußkurve ermittelt worden sind, so finden wir, daß bei unverändertem venösem Widerstand die Compliance abnimmt, wenn der Fluß angehoben wird und somit das Produkt aus R_{vr} und C_t, die Zeitkonstante, kleiner wird.

Bei Q_{100} und P_{RA} - 5 mmHg betrug die Zeitkonstante 5,13 $\pm$ 0,49 sec.

Aus den Messungen des mittleren Füllungsdrucks wurde das Verhältnis von venöser zur arteriellen Compliance entsprechend der Methode von Guyton (1956) ermittelt (siehe Anhang). Der Mittelwert aus 22 Versuchen betrug 12,9 $\pm$ 0,9. Das bedeutet, daß die venöse Compliance etwa 13 mal so groß war wie die arterielle. Aus diesem Wert und dem für die Gesamtcompliance, wurde dann die arterielle Compliance (C_a) errechnet. Im Mittel betrug der Wert 0,080 $\pm$ 0,006 ml / mmHg · kg. C_a war von der Größe des Flusses nicht abhängig.

B) Wirkung von Adrenalin

In 11 Hunden wurde der Einfluß von Adrenalin, das als Dauerinfusion in der Dosierung von 1 µg/kg·min intraarteriell verabreicht wurde, auf die hämodynamischen Eigenschaften des großen Kreislaufs untersucht. Signifikante Veränderungen sind in den Abbildungen mit einem Stern gekennzeichnet.

Das intrakorporale Blutvolumen nahm um 6,27 ± 0,47 ml/kg ab. Der arterielle Druck stieg von 98 ± 11 mmHg auf 135 ± 13 mmHg an (Abb. 12).

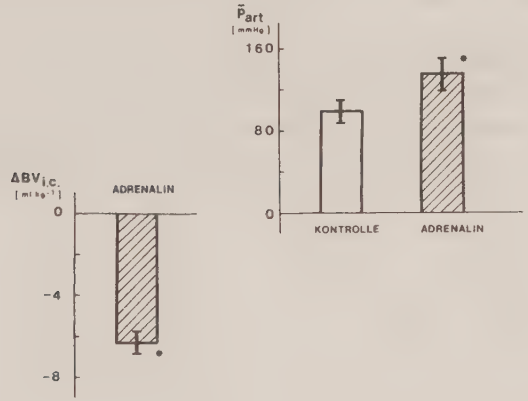


Abb. 12: Die Wirkung von Adrenalin auf das interkorporale Blutvolumen (ΔBV_{ic}) und den arteriellen Druck (P_{art}).

C_t nahm von 0,97 ± 0,10 auf 0,72 ± 0,08 ml/mmHg · kg signifikant ab, während C_a mit 0,078 ± 0,07 ml/mmHg · kg nahezu unverändert blieb (Abb. 13).
Der mittlere Füllungsdruck stieg von 12,28 ± 0,69 auf 15,04 ± 0,84 mmHg an. Der R_{vr} nahm von 0,073 ± 0,007 WE auf 0,100 ± 0,009 WE zu (Abb. 14).

Die Volumen-Fluß-Kurve war wegen der Abnahme des intrakorporalen Blutvolumens nach rechts verschoben, die relativen Volumenänderungen in Abhängigkeit vom Fluß waren von den Kontrollwerten nicht signifikant verschieden. Die Beziehung ließ sich mit folgender Gleichung beschreiben:

$$\Delta BV = -45,5 + 8,5 \ln Q.\ r = 0,99,\ n = 6$$

Die Änderungen des "stressed volume" bzw. "unstressed volume" ließen sich aus den ermittelten Parameter errechnen (Tab. 1).

Auch unter Adrenalin zeigten der totale periphere Widerstand und der arterielle Druck das gleiche Verhalten bei Flußänderungen, wie unter Kontrolle. Die Abnahme der Compliance des großen Kreislaufs bei zunehmendem Fluß war weniger stark ausgeprägt.

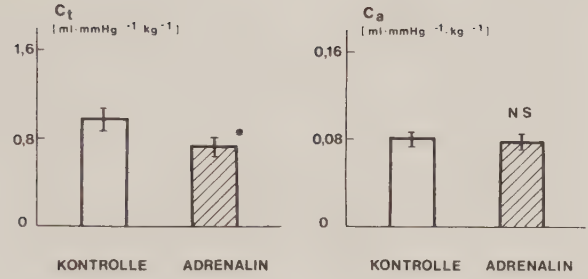


Abb. 13: Die Wirkung von Adrenalin auf die Compliance des großen Kreislaufs (C_t) und des arteriellen Systems (C_a).

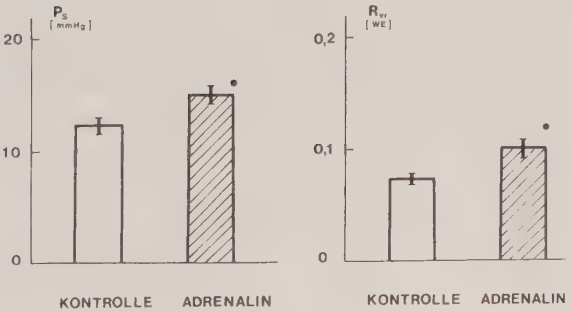
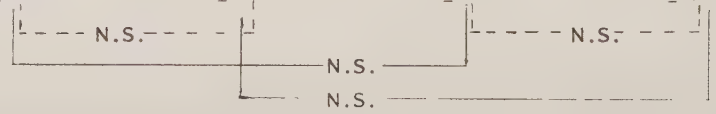


Abb. 14: Die Wirkung von Adrenalin auf den mittleren Füllungsdruck (P_s) und den Widerstand zum venösen Rückstrom (R_{vr}).

Tab. 1: Berechnungen des "stressed volume" unter Kontrollbedingungen und unter Adrenalin nach Gleichung 1 ($V_s = P_s \times C_t$) * und Gleichung 3 ($V_s = Q \times \widetilde{C} + P_{RA} \cdot C_t$) **

	Kontrolle		Adrenalin	
Versuch	V_s* (ml/kg)	V_s** (ml/kg)	V_s* (ml/kg)	V_s ** (ml/kg)
Nr. 1	11,28	16,1o	13,26	14,5o
Nr. 2	14,78	14,41	12,95	11,15
Nr. 3	12,85	13,99	15,1o	14,01
Nr. 4	11,43	10,22	11,93	11,95
Nr. 5	8,64	10,95	6,74	9,77
Nr. 6	8,44	9,51	6,70	10,29
Nr. 7	7,95	14,08	10,42	11,27
Mittelwert	10,77	12,75	11,01	11,85
	±0,96	±0,94	± 1,23	±0,68



DISKUSSION

A) Passive Veränderungen des Blutvolumens im großen Kreislauf

Obwohl in Regionalkreisläufen hinreichend nachgewiesen werden konnte, daß eine Flußzunahme für sich allein zu einer Zunahme des Volumens im untersuchten Gefäßgebiet führt (BROOKSBY 1972, DONALD 1974, JOHNS 1978, ROTHE 1978), liegen nur wenige Ergebnisse für den Gesamtkreislauf vor (NUMAO 1977). Für den großen Kreislauf allein waren keine Daten in der Literatur zu finden.

In einer Versuchsanordnung, in der mit Hilfe eines kollapsiblen Schlauchs, eines Starling-Resistors, möglich war, kontrolliert das HZV durch Gabe von Volumen ansteigen zu lassen, fand Green bei Gabe von zusätzlichem Volumen von 1 ml/kg etwa 10 % Flußsteigerung (GREEN 1975). Im Gegensatz zu unserer Volumen-Fluß-Kurve ergab sich in dieser Untersuchung eine volumenkonkave Fluß-Volumen-Beziehung. Diese Non-linearität führte Green auf eine Umverteilung von Teilflüssen zurück, wie sie Caldini in seiner Theorie postuliert. Der direkte Nachweis konnte nicht geführt werden. Daher ist es auch nicht geklärt, in welchem Ausmaß intakte Reflexe und der kleine Kreislauf diese Werte beeinflußt haben können. Auch andere Phänomene, die bei einer Volumengabe eine Rolle spielen, wie die Filtration und auch "stress relaxation", die viskoelastische Trägheit der Gefäße, blieben unberücksichtigt (THRON 1969, GUYTON 1973).

Nach Untersuchungen von Numao betreffen 20 % solcher Volumenänderungen in Abhängigkeit vom Fluß den kleinen Kreislauf. Eine Flußzunahme um 50 % bewirkte eine Volumenzunahme von etwa 8 ml/kg. Unter Berücksichtigung der Volumenänderung im kleinen Kreislauf ergeben sich erhebliche quantitative Unterschiede zu unseren Ergebnissen, von etwa 3,4 ml/kg. Da die Meßdauer bei 10 Minuten lag, ist nicht auszuschließen, daß eine Auswärtsfiltration aus den Kapillaren einen erheblichen quantitativen Beitrag zu den Messungen liefern (PAPPENHEIMER 1948). Zudem wurden die Untersuchungen an Hunden mit einem durchschnittlichen Gewicht von 11 kg vorgenommen. Der Perfusionsfluß in dieser Untersuchung war verglichen mit dem nach der Wiggers-Formel für dieses Gewicht errechneten Wert um etwa 50 % niedriger. In diesem Bereich wären Volumenänderungen in Abhängigkeit vom Fluß stärker ausgeprägt als bei 100 %.

Da Volumen, mittlerer Füllungsdruck und Compliance voneinander abhängig sind, ist es wichtig zu wissen, inwieweit letztere Parameter vom Fluß beeinflußt wurden. Unter Kontrollbedingungen war der mittlere Füllungsdruck bei 12,7 mmHg. Unsere Untersuchungen ergaben, daß der Gradient zwischen Füllungs- und Vorhofdruck unverändert ist, so daß es sinnvoller erscheint, den ermittelten Gradienten mit anderen Untersuchungen zu vergleichen, in denen der Druck im rechten Vorhof jeweils unterschiedlich eingestellt war. Insofern korreliert unser Wert für den Gradienten von 7,3 mmHg mit denen von Harlan 6,4 mmHg bzw. Guyton 7,0 mmHg, die bei einem rechtsatrialen Druck von 0 mmHg ermittelt wurden (HARLAN 1961, GUYTON 1973).

Mit Ansteigen des Flusses nimmt der mittlere Füllungsdruck proportional zu. Dieser Befund entspricht dem von Guyton. Ebenso ändert sich der Widerstand zum venösen Rückstrom nicht signifikant, was Guyton auch mit einer völlig anderen Methode am intakten Hund mit konstantem Blutvolumen ermittelt hat (GUYTON 1973).

Zur Größe der Compliance für den Gesamtkreislauf sind einige Werte in der Literatur aufgeführt, die im Bereich von 1,1 - 5,4 ml/mmHg · kg liegen. Diese Messungen bezogen sich auf das gesamte Gefäßsystem und somit auf den kleinen Kreislauf. Unterschiede in der Methode lassen diese große Schwankungsbreite erklären (GUYTON 1956, SHOUKAS 1971, GAUER 1972, DREES 1974, ROTHE 1976, RUTLEN 1981).

Direkte Messungen für die Compliance des großen Kreislaufs allein haben unseres Wissens nur Harlan und seine Mitarbeiter vorgenommen. Hierbei wurde systematisch Volumen dem Versuchstier gegeben bzw. entnommen und der mittlere Füllungsdruck bestimmt, so daß eine Druck-Volumen-Beziehung des großen Kreislaufs aufgenommen werden konnte. Eine Volumengabe von 18 % des Gesamtvolumens ließ den Füllungsdruck auf das doppelte ansteigen. Berechnet man die Steigung dieser Geraden, so erhält man eine Compliance von 2,1 ml/mmHg · kg. Dieser Wert ist fast doppelt so groß wie unserer.

Dabei muß folgendes beachtet werden: Harlan anästhesierte die Hunde mit Natriumpentobarbital. Wie andere Experimentatoren festgestellt haben, ist unter Barbituratnarkose die sympathische Aktivität niedriger als unter Chloralose-Urethan-Narkose (DREES 1973). Shoukas zeigte eine Verminderung der Compliance bei fallendem Carotissinusdruck, so daß ein Zusammenhang zwischen Compliance und sympathischer Aktivität sehr wahrscheinlich ist (SHOUKAS 1980). Zudem waren die Barorezeptoren im Hund intakt, so daß durch den Anstieg des art. Druckes bei Volumengabe über den Barorezeptorenreflex die Compliance zugenommen hat, abgesehen von dem Vorhofreflex, dessen Einfluß auf die Compliance noch nicht untersucht worden ist. Ein grundlegender Unterschied besteht auch in der Methode. Harlan veränderte das Volumen im Kreislauf und bestimmte die Änderungen des Füllungsdrucks. Wir veränderten den Vorhofdruck und somit den Füllungsdruck und bestimmten hierzu die Volumenänderungen.

Eine Volumengabe verursacht nach 2 - 5 min einen verzögerten Anstieg der Compliance (DREES 1974, ROTHE 1976). Dieses Phänomen wird als "delayed compliance" bezeichnet. Entsprechend beobachtete Guyton nach Volumengabe einen Anstieg des Füllungsdrucks, der sich nach längerer Zeit wieder normalisierte und bezeichnete dies als "stress relaxation". Aus der Arbeit von Harlan läßt sich nicht entnehmen, wie lange nach Volumengabe der Füllungsdruck bestimmt wurde. Jedenfalls wird klar, daß die Dauer der Veränderungen eine entscheidende Rolle spielen. Unser Beobachtungszeitraum von 2 min ist verglichen mit anderen kurz, aber da in dieser Zeit schon ein neues steady-state erreicht war, erschien die Dauer als ausreichend.

In anderen Untersuchungen, in denen Volumenänderungen in Abhängigkeit von Änderungen des rechtsatrialen Drucks bestimmt wurden, sind ähnliche Ergebnisse wie in dieser Untersuchung ermittelt worden, zumal die Volumenänderungen im kleinen Kreislauf kaum einen Einfluß gehabt haben. Diese Werte sind in der Tab. 2 zusammengefaßt:

Autoren	Compliance (ml/mmHg · kg)	Fluß (ml/min · kg)
CALDINI (1974)	1,76	68
NUMAO (1977)	1,34	80
SHOUKAS (1980)	1,10	112
BRUNNER (1981)	1,23	76
vorliegende Untersuchung	1,07	108

Interessant ist hierbei zu bemerken, daß unser errechneter Wert für die arterielle Compliance von 0,08 ml/mmHg · kg den direkt gemessenen von Shoukas von 0,07 bzw. 0,08 ml/mmHg · kg entsprechen (SHOUKAS 1973, 1980). Andere Werte in der Literatur basieren entweder auf Messungen am isolierten arteriellen Gefäßsystem oder auf Berechnungen, die den Einfluß des kleinen Kreislaufs außer Acht lassen (REMINGTON 1944, GREEN 1941, GAUER 1972).

Die von Caldini angenommene Linearität der Volumen-Fluß-Beziehung fanden wir nicht. Ein Flußanstieg bewirkt einen Druckanstieg in den Gefäßen sowohl des art. Drucks, als auch des Füllungsdrucks. Dieser Anstieg des Drucks im arteriellen System bewirkt eine passive Aufdehnung zunächst der Arteriolen und somit eine Abnahme des arteriellen Widerstands. Nun führt dies in der Peripherie konsequenterweise zu einem Anstieg des postkapillären Drucks (ÖBERG 1967) und somit zu einer passiven Aufdehnung des postkapillären Gefäßgebietes (SHEPHERD 1973). Allerdings ändert sich der Widerstand zum venösen Rückstrom nach unseren Erkenntnissen nicht signifikant.

Eine andere Möglichkeit ist, daß bei Zunahme der Perfusionsrate Collateralgefäße geöffnet werden, wobei mit zunehmender Flußsteigerung über einen bestimmten Punkt hinaus weniger Volumen verbraucht wird, weil die Gefäße dann schon offen sind. Dem steht entgegen, daß unter Adrenalingabe die Volumen-Fluß-Kurve unverändert geblieben ist, obgleich der Perfusionsdruck für die Collateralgefäße höher gewesen sein dürfte.

Ein überraschender Befund war die Abhängigkeit der Compliance vom Fluß. Eine Flußzunahme bewirkte eine Abnahme der Compliance. Dies deutet auf eine zunehmende Dehnung der Gefäßwand hin (FOLKOW 1953, ÖBERG 1967, THRON 1967). Für einzelne Gefäßabschnitte und plethymographische Untersuchungen von Regionalkreisläufen wurde bei Druckanstieg im venösen Bereich ebenfalls eine abnehmende Compliance gefunden (THRON 1967, GAUER 1972).

Wenn irgendwelche Filtrationsvorgänge eine Rolle spielen sollten, dann wären bei steigendem Capillardruck die transkapilläre Flüssigkeitsverschiebung in den Extravasalraum stärker ausgeprägt (PAPPENHEIMER 1947). Dieser Effekt würde den Wert der Compliance eher überschätzen als unterschätzen. Als Anhalt für aktive Änderungen des Gefäßraums kann also die Compliance nur unter bestimmten Voraussetzungen herangezogen werden.

Der größere Anteil der Volumenzunahme scheint im präkapillären Bereich lokalisiert zu sein. Dafür spricht auch die Abnahme des arteriellen Widerstands, währenddessen der venöse Widerstand sich kaum verändert hat. In Versuchen bei konstantem Fluß mit Adrenalin verglich Shoukas die Volumenänderungen bei kontrolliertem und unkontrolliertem arteriellen Druck und kam ebenfalls zu dem Schluß, daß das arterielle System zu einem erheblichen Teil zu Volumenänderungen beiträgt. Allerdings muß es bei einer Zunahme des HZV zu einem Anstieg des Drucks im postkapillären Bereich kommen. Darauf deutet der Anstieg des mittleren Füllungsdrucks hin. Eine aktive Änderung des Venentonus läßt sich aber eher aus einer Veränderung des Widerstands zum venösen Rückstrom feststellen, als aus der Compliance, da doch letztere zum Teil vom Perfusionsfluß beeinflußt wird.

B) Wirkung von Adrenalin

Für einen Anstieg des HZV wird zusätzliches Volumen gebraucht. Im intakten Kreislauf muß also aus einem körpereigenen Reservoir Volumen bereitgestellt werden, sei es das kapazitiv-venöse System oder das kardiopulmonale Reservoir. Unter Adrenalin wird Volumen aus dem Kreislauf mobilisiert. Unser Wert von 6,27 ml/kg ist kleiner als der von Brunner (1981) und Caldini (1974) mit 8,02 ml/kg bzw. 9,75 ml/kg. Zum einen verwandten letztere eine Adrenalindosierung, die weitaus höher war als unsere. Zum anderen waren in beiden Untersuchungen das Herz-Lungen-Kompartiment und die Milz intakt und konnten so erheblich zu den Volumenänderungen beitragen. Der fast dreimal so große Wert von 20 ml/kg, den Emerson (1968) ermittelte, ist wohl durch Änderungen des zentralvenösen Drucks bedingt, der nicht konstant gehalten wurde.

Die Abnahme der Compliance des großen Kreislaufs in unseren Versuchen entsprechen anderen Befunden (CALDINI 1974, MITZNER 1975, SHOUKAS 1980). Veränderungen der art. Compliance durch Adrenalin konnte auch Shoukas nicht finden (SHOUKAS 1980).

Mitzner (1975) konnte zeigen, daß die Zeitkonstante abhängig vom venösen Druck ist. In 5 Kontrollexperimenten verglichen wir die Volumen-Fluß-Kurve im Bereich von 80 - 120 % des Flusses bei verschiedenen zentralvenösen Drücken. Eine Zunahme des rechtsatrialen Drucks bewirkte eine Abnahme der Zeitkonstante.

Außerdem ist die Zeitkonstante nach unseren Ergebnissen auch vom Fluß abhängig. Um die Werte in der Literatur zu vergleichen, müssen beide Faktoren berücksichtigt werden. Während Caldini (1974) unter Adrenalin eine Abnahme der Zeitkonstante von 13,6 auf 9,2 sec findet, beschreibt Mitzner (1975) bei einem rechtsatrialen Druck von 5 mmHg eine Zunahme von 8,5 auf 13,8 sec. Allerdings verrringerte Mitzner den Fluß, um den art. Druck konstant zu halten. Dieses Manöver würde auch in unserem Modell zu einer Zunahme der Zeitkonstante führen. BRUNNER (1981) konnte bei konstantem Fluß und zentralvenösem Druck keine Änderung der Zeitkonstanten finden. Dies entspricht auch unseren Befunden.

Unser Wert von 5,13 sec ist verglichen mit anderen Untersuchungen etwa um die Hälfte geringer (Tab. 3). Wie andere Ergebnisse zeigen, verringert ein Fehlen des Herz-Lungen-Kompartiments die Zeitkonstante (NUMAO 1973). Zudem war der Persionsfluß, den wir gewählt haben, um etwa 80 % bzw. 30 % größer, als der in den Untersuchungen von Caldini bzw. Brunner. Eine Verminderung des Flusses um 50 % würde nach unseren Ergebnissen die Zeitkonstante nahezu verdoppeln lassen.

Während Guyton (1958) kaum Veränderungen des Widerstands zum venösen Rückstrom (R_{vr}) unter isovolumetrischen Bedingungen bei Gabe von Adrenalin feststellen konnte und Caldini durch seine Berechnungen zum gleichen Schluß kommt, beschreibt Mitzner einen Anstieg auf nahezu das doppelte. Diese Differenzen führte er auf unterschiedliche Versuchsbedingungen zurück.

Tab. 3: Wirkung von Adrenalin auf die mechanischen Eigenschaften des großen Kreislaufs. Vergleich der Ergebnisse mit denen anderer Autoren.
P_{ra} = rechtsatrialer Druck, Q = Fluß, C_t = Compliance, τ = Zeitkonstante, BV_{ic} = intrakorporales Blutvolumen, P_s = mittlerer Füllungsdruck, R_{vr} = Widerstand zum venösen Rückstrom.

	P_{ra} (mmHg)	Q (ml/min·kg)	$C_{t(K)}$ (ml/mmHg·kg)	$C_{t(A)}$ (ml/mmHg·kg)	$\tau_{(A)}$ (sec)	$\tau_{(K)}$ (sec)	BV_{ic} (ml·kg)	$P_{s(K)}$ (mmHg)	$P_{s(A)}$ (mmHg)	$R_{vr(K)}$ (WE)	$R_{vr(A)}$ (WE)
Caldini (1974)	1,56	68	1,76	1,34	13,6	9,2	-9,7	10,1*	18,1*	0,065*	0,058*
Witzner (1975)	5,0	–	2,0*	1,35*	8,45**	13,82**	–	7,86**	8,23**	0,08*	0.18*
Shoukas (1980)	3,0	110	1,10	0,94	–	–	-8,0	–	–	–	–
vorliegende Untersuchung	5,0	108	1,07	0,72	4,7	5,3	-6,3	12,3	15,0	0,07	0,10

* = vom Autor errechnete Werte

** = aus den in der Publikation angegebenen Daten errechnet

K = Kontrolle

A = Adrenalin

In unseren Untersuchungen nahm der R_{vr} ebenfalls zu. Dies deutet darauf hin, daß eine Änderung des Venentonus sich ergeben haben muß. Caldinis Berechnungen basieren auf der Annahme einer linearen Volumen-Fluß-Beziehung. Außerdem, wie Mitzner anmerkt, war in Caldinis Untersuchung das arterielle System nicht berücksichtigt worden, dessen Zeitkonstante aber unter Adrenalin ansteigen soll. Dies ist durchaus mit unseren Ergebnissen vereinbar, da der art. Widerstand zunimmt, aber die Compliance des art. Systems unverändert bleibt, so daß das Produkt aus Compliance und Widerstand des art. Systems unter Adrenalin zunimmt.

Nach wie vor ist der Mechanismus der Volumenabnahme durch Adrenalin umstritten. Um die Frage zu klären, muß zwischen "stressed volume" und "unstressed volume" unterschieden werden.

Eine Gabe von Adrenalin läßt in erster Linie das "unstressed volume" abnehmen. Zum gleichen Ergebnis kommen Shoukas und Mitzner. In welchem Umfang eine Flußumverteilung in unserem Modell eine Rolle spielt, können wir nicht bestimmen. Mitzner, ebenso wie Greenway beschreibt eine Flußzunahme im Splanchnikusgebiet.
Brunner untersuchte den Einfluß des Barorezeptorenreflexes auf das Splanchnikus- bzw. Extrasplanchnikusgebiet, die getrennt voneinander drainiert wurden. Hierbei verglichen sie die Zeitkonstante beider Gefäßgebiete. Eine Verminderung des Carotissinusdrucks von 200 auf 50 mmHg ließ die Zeitkonstante des Extrasplanchnikusgebietes von 8,5 auf 11,2 sec ansteigen, hingegen die Zeitkonstante für das Splanchnikusgebiet von 8,0 auf 4,8 sec abnehmen.

In drei Kontrolluntersuchungen mit Adrenalin waren die Veränderungen der Zeitkonstanten die gleichen. Diese direkt gemessenen Werte stehen im Widerspruch zu den berechneten von Caldini. Brunner kommt dann zum Schluß, daß der Barorezeptorenreflex im Carotissinus eine Volumenänderung durch aktive Änderungen des Venentonus bzw. -weite verursacht.

In der Tat betreffen eine Änderung der Venenweite oder eine Entleerung irgendeines Speichers das "unstressed volume". Eine Venenkonstriktion würde auch zu einer Zunahme des venösen Widerstands führen, wie gezeigt werden konnte. Wir kommen daher zu dem Schluß, daß Adrenalin eine Venokonstriktion und daher eine Abnahme des venösen Blutvolumens verursacht, wobei eine Änderung der Venenweite anzunehmen ist , zumal die Milz entfernt wurde. Eine Umverteilung der Teilflüsse spielt hierbei kaum eine Rolle, wiewohl andere pharmakologische oder physiologische Stimuli über diesen Mechanismus Volumenänderungen verursachen können.

Ein interessanter Aspekt zeigt sich in der Abhängigkeit der Volumenabnahme unter Adrenalin bei verschiedenen Venendrücken. Mit zunehmendem Vorhofdruck ist die Abnahme des "stressed volume" stärker ausgeprägt und somit die Abnahme des Gesamtvolumens. Dies ist eine Bestätigung der Hypothese, daß bei höherem Venendruck eine aktive Venokonstriktion stärker ausgeprägt ist (ÖBERG 1967).

Wie sind nun die Verhältnisse auf den Gesamtkreislauf zu übertragen? Wie wir gesehen haben, kommt es bei einem Anstieg des Herzzeitvolumens (HZV) zu einer Volumenzunahme in der Peripherie, in den Arterien und den Venen. Dies würde eine weitere Steigerung des HZV verhindern, es sei denn, zusätzliches Volumen wird bereitgestellt, sei es aus dem kardiopulmonalen oder dem kapazitativ-venösen Reservoir.

Unsere Untersuchung beschränkte sich auf den großen Kreislauf und es konnte gezeigt werden, daß die Venen mit Hilfe einer aktiven Venokonstriktion in der Lage sind, Volumen zu mobilisieren, das im Gegenzug den Volumenbedarf durch die passive Aufdehnung der prä- und postkapillären Gefäßabschnitte kompensiert.

In wachen Ratten mit konstantem Blutvolumen konnte demonstriert werden, daß Adrenalin das "unstressed volume" vermindern läßt und somit zur Steigerung des HZV beiträgt, wobei 20 % des durch aktive Venokonstriktion bereitgestellten Volumens in den Extravasalraum in Form einer transkapillären Flüssigkeitsverschiebung übergeht (TRIPPODO 1981).

Weitgehend unklar ist die Volumenänderung durch Adrenalin im kleinen Kreislauf. Eine Flußzunahme während körperlicher Arbeit führt zu einer Zunahme des Volumens im Lungenkreislauf (DONALD 1955, BRAUNWALD 1960, FISHMAN 1963). Hingegen wird eine Verringerung des Blutvolumens der Lungen bei konstantem Fluß unter Adrenalin beschrieben (MITZNER 1976). Würden wir davon ausgehen, daß das Volumen im kleinen Kreislauf unverändert bleibt und das Herz alles weiterpumpt, was es angeboten bekommt, so würde eine Abnahme des venösen Blutvolumens um 1 ml/kg eine Herzzeitvolumenzunahme von etwa 11 % verursachen, sofern nicht gegenläufige Regulationen auftreten.

Aus diesen Überlegungen folgt, daß Änderungen des venösen Blutvolumens, die durch physiologische und pharmakologische Stimuli verursacht werden, sich in einem quantitativ erheblichen Ausmaß am Zusammenspiel derjenigen Faktoren beteiligen können, die für die Regulation des Gesamtkreislaufs wesentlich sind. Als allgemeine Schlußfolgerung ergibt sich, daß eine Beeinflußbarkeit des Gesamtkreislaufs nicht nur durch Einwirkung auf das Herz und die Widerstandsgefäße gegeben ist, sondern auch durch Einwirkung auf das kapazitativ-venöse System.

ANHANG

Bei der Messung des mittleren Füllungsdrucks wird das intrakorporale Blutvolumen konstant gehalten.
Dann gilt:

(1) $\Delta V_a = \Delta V_v$

wobei V_a das Volumen im arteriellen System und V_v das im venösen System ist.
Es gilt weiter:

(2) $\Delta V_a = \Delta P_a \cdot C_a$

und

(3) $\Delta V_v = \Delta P_v \cdot C_v$

P_a und C_a sind Druck und Compliance im arteriellen System, P_v und C_v entsprechend im venösen System.

Gleichungen (2) und (3) in Gleichung (1) eingesetzt ergeben

(4) $\Delta P_a \cdot C_a = \Delta P_v \cdot C_v$

und

(5) $$C_v/C_a = \Delta P_a/\Delta P_v = \frac{P_a - P_s}{P_s - P_{RA}}$$

Für die Compliance des großen Kreislaufs C_t gilt:

(6) $C_t = C_a + C_v$

Nach C_a aufgelöst ergibt sich:

(7) $$C_a = \frac{C_t}{C_v/C_a + 1}$$

So läßt sich mit Hilfe der Gesamtcompliance und des Verhältnisses von venöser zur arteriellen Compliance letztere berechnen.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Mechanismus, mit dem Adrenalin eine Abnahme des Blutvolumens am offenen Kreislauf bewirkt, ist umstritten. Im Hinblick auf die Gesamtwirkung am intakten Kreislauf sollten zum einen die passiven Änderungen des Blutvolumens, sowie der hämodynamischen Eigenschaften des großen Kreislaufs in Abhängigkeit von Änderungen der Gesamtdurchblutung erfaßt werden. Zum anderen sollte mit Hilfe der Unterscheidung von "unstressed volume", das Blutvolumen bei einem transmuralen Druck im Gefäßsystem von 0 mmHg, und "stressed volume", transmuralen Druck erzeugenden Volumen, der Wirkungsmechanismus von Adrenalin geklärt werden.

Dazu wurde in 22 Hunden ein vollständiger kardiopulmonaler Bypass angelegt. Neben einer Splenektomie wurden die arteriellen Barorezeptoren denerviert. Bei konstanter Gesamtdurchblutung führte eine schrittweise Anhebung des rechtsatrialen Drucks von 3 auf 11 mmHg zu einem linearen Anstieg des intrakorporalen Blutvolumens. Bei konstantem rechtsatrialem Druck bewirkte ein schrittweiser Anstieg des Flusses bzw. Gesamtdurchblutung von 70 auf 150 % des Kontrollwertes (= 2,6 l/min · m^2) eine Zunahme des intrakorporalen Blutvolumens, die mit zunehmendem Fluß weniger stark ausgeprägt war.
Der mittlere Füllungsdruck nahm proportional zum Fluß zu, hingegen wurde die Compliance signifikant kleiner. Während der totale periphere Widerstand deutlich abnahm, war der Widerstand zum venösen Rückstrom nicht signifikant verändert. Das Verhältnis von venöser zu arterieller Compliance von 13 :1 blieb ebenfalls unverändert.

Eine Dauerinfusion von Adrenalin in der Dosierung von 1 µg/kg · min ließ bei konstanter Gesamtdurchblutung und rechtsatrialem Druck das intrakorporale Blutvolumen abnehmen. Der arterielle Druck, sowie der totale periphere Widerstand nahmen zu, desgleichen der mittlere Füllungsdruck und der Widerstand zum venösen Rückstrom. Während die Compliance des großen Kreislaufs signifikant abnahm, blieb die arterielle Compliance nahezu unverändert. Die Volumen-Fluß-Kurve war nach rechts verschoben, die Steigung, die der Zeitkonstante des großen Kreislaufs entspricht, war nicht signifikant verändert.

Das "stressed volume", durch obige Parameter ermittelt, veränderte sich unter Adrenalin nicht signifikant, so daß in erster Linie das "unstressed volume" von einer Volumenabnahme durch Adrenalin betroffen war. Daraus wird der Schluß gezogen, daß Adrenalin mittels einer aktiven Venokonstriktion aus dem großen Kreislauf Blutvolumen mobilisiert, das im Gegenzug eine Volumenzunahme in der Peripherie durch eine passive Aufdehnung der prä- und postkapillären Gefäßabschnitte bei Steigerung des Herzzeitvolumens kompensiert. Dies ermöglicht ein Einstellen des Herzzeitvolumens auf ein höheres Niveau. Somit kommt dem kapazitativ-venösen System eine wichtige Rolle in der Gesamtregulation des Kreislaufs zu.

LITERATURVERZEICHNIS

BRAUNWALD E, KELLY ER

The effect of exercise on central blood volume in man.

J. Clin. Invest. 39, 4B - 425 (1960)

BRAUNWALD E, ROSS J jr, KAHLER RL, GAFFNEY TE, GOLDBLATT A, MASON DT

Reflex control of the systemic venous bed. Effects on venous tone of vasoactive drugs, and of baroreceptor and chemoreceptor stimulation.

Circulation Res. 12, 539 - 552 (1963)

BROOKSBY GA, DONALD DE

Dynamic changes in splanchnic blood flow and blood volume in dogs during activation of sympathetic nerves.

Circulation Res. 29, 227 - 238 (1971)

BROOKSBY GA, DONALD DE

Release of blood from the splanchnic circulation.

Circulation Res. 31, 105 - 118 (1972)

BROWSE NL, DONALD DE, SHEPHERD JT

Role of the veins in the carotid sinus reflex.

Amer. J. Physiol. 210, 1424 - 1434 (1966)

BRUNNER MJ, SHOUKAS AA, MAC ANESPIE CL

The effect of the Carotid Sinus Baroreceptor Reflex on Blood Flow and Volume Redistribution in the Total Systemic Vascular Bed of the Dog.

Circulation Res. 48, 274 - 285 (1981)

CALDINI P, PERMUTT S, WADDELL JA, RILEY RL

Effect of Epinephrine on Pressure, Flow, and Volume Relationsship in the Systemic Circulation of Dogs.

Circulation Res. 34, 606 - 623 (1974)

CARNEIRO JJ, DONALD DE

Blood Reservoir Function of Dog Spleen, Liver and Intestine.

Amer. J. Physiol. 232, H 67 - H 72 (1977)

DONALD DE, AARHUS LL

Active and passive release of blood from canine spleen and small intestine.

Amer. J. Physiol. 227, 1166 - 1172 (1974)

DREES JA, ROTHE CF

Reflex Venoconstriction and Capacity Vessel Pressure-Volume Relationsships in Dogs.

Circulation Res. 24, 360 - 373 (1974)

DONALD KW, BISHOP PM, CUMMING G, WADE OL

The effect exercise on the cardiac output and circulatory dynamics of normal subjects.

Clin. Sci. 14, 37 - 64 (1955)

EMERSON TE jr

Effects of angiotensin, epinephrine, norepinephrine, and vasopressin on venous return.

Amer. J. Physiol. 210, 933 - 942 (1966)

FISHMAN AP

Dynamics of the pulmonary circulation.

Handbook of Physiology, Sect. 2, Circulation, Vol. II, 1667 - 1743 Washington Amer. Physiol. Sce, (1963)

FOLKOW B

A study of the factors influencing the tone of denervated blood vessels perfused at various pressures.

Acta physiol. scand. 27, 99 - 114 (1953)

FOLKOW B

Nervous control of blood vessels.

Physiol Rev. 35, 629 - 653 (1955)

FOLKOW B, MELLANDER S, SWEDEN G

Veins and venous tone.

Amer. Heart J. 68, 397 - 408 (1964)

FRANK O

Zur Dynamik des Herzmuskels.

Z. Biol. 32, 370 - 437 (1895)

GAUER OH

Kreislauf des Blutes.

Physiologie des Menschen, Hrsg. O.H. Gauer, K. Kramer, R. Jung, Berlin, Urban & Schwarzenberg (1972)

GREEN HD

Circulation.

Physical principles in Medical Physics,
Ed. O. Glaser, Year Book Publishers
Chicago(1961) Bd. 1

GREEN JF

Pressure-Flow and Volume-Flow Relationship
of the Systemic Curculation of the Dog.

Amer. J. Physiol. 220, 761 - 769 (1975)

GREEN JF

Mechanism of Action of Isoproterenol on Venous Return

Amer. J. Physiol. 232, 152 - 156 (1977)

GREENWAY CV, INNES IR

Effects of Splanchnic Nerve Stimulation on Cardiac Preload,
Afterload, and Output in Cats.

Circulation Res. 46, 181 - 189, 1980

GUYTON AC, POLIZO D, ARMSTRONG GG

Mean circulatory filling pressure measured
immediately after cessation of heart pumping.

Amer. J. Physiol. 179, 261 - 267 (1954)

GUYTON AC, ARMSTRONG GG, CHIPLEY PL

Pressure-Volume Curves of the Arterial and
Venous Systems in Live Dogs.

Amer. J. Physiol. 184, 253 - 258 (1956)

GUYTON AC, LINDSEY AW, ABERNATHY B, LANGSTON JB

Mechanism of the increased venous return and cardiac
output caused by epinephrine.

Amer. J. Physiol. 192, 126 - 130 (1958)

GUYTON AC, JONES LE, COLEMAN TG

Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation.

2. Aufl., Philadelphia, WB Saunders (1973)

HARLAN JG, SMITH EE, RICHARDSON TQ

Pressure-Volume curves of Systemic and Pulmonary Circuit.

Amer. J. Physiol. 213, 1499 - 1503 (1967)

IMAI Y, SATOH K, TAIRA N

Role of the Peripheral Vasculature in Changes in Venous Return Caused by Isoproterenol, Norepinephrine, and Methoxamine in Anesthetized Dogs.

Circulation Res. 43, 553 - 561 (1978)

JOHNS BL, ROTHE CF

Delayed Vascular Compliance and Fluid Exchange in the Canine Intestine .

Amer. J. Physiol. 234, 660 - 669 (1978)

KAISER GA, ROSS J jr, BRAUNWALD E

Alpha and beta adrenergic receptor mechanisms in the systemic venous bed.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 144, 156 - 162 (1964)

KARIM F, HAINSWORTH R

Responses of abdominal vascular capacitance to stimulation of splanchnic nerves.

Amer. J. Physiol. 231, 434 - 440 (1976)

LEVY MN

The Cardiac and Vascular Factors That Determine Systemic Blood Flow.

Circulation Res. Vol. 44, 739 - 747 (1979)

LOCHNER W, SCHOEDEL W

Die Bedeutung der depressorischen Kreislaufreflexe für die Steuerung des Herzzeitvolumens.

Pflügers Arch. 255, 333 - 338 (1952)

MELLANDER S

Systemic circulation.

Ann. Rev. Physiol. 32, 313 - 372 (1970)

MITZNER W, GOLDBERG H

Effects of Eoinephrine on Resistive and Compliant Properties of the Canine Vasculature .

J. Appl. Physiol. 35, 272 - 280 (1975)

MITZNER W, GOLDBERG H, LICHTENSTEIN S

Effect of Thoracic Blood Volume Changes on Steady State Cardiac Output.

Circulation Res. Vol. 38, 255 - 261 (1976)

MÜLLER-RUCHHOLTZ ER, LÖSCH HM, GRUND E, LOCHNER W

Effect of alpha-adrenergic receptor stimulation on integrated systemic venous bed.

Pflügers Arch. 370, 241 - 246 (1977a)

MÜLLER-RUCHHOLTZ ER, LÖSCH HM, GRUND E, LOCHNER W

Effect of beta-adrenergic receptor stimulation on integrated systemic venous bed.

Pflügers Arch. 370, 247 - 251 (1977b)

MÜLLER-RUCHHOLTZ ER, GRUND E, HAUER F, LAPP ER

Effect of carotid pressoreceptor stimulation on integrated systemic venous bed.

Bas. Res. Card. 74, 467 - 476 (1979)

NUMAO Y, IRIUCHIJIMA J

Effect of cardiac output on circulation blood volume.

Jap. J. Physiol. 27, 115 - 156 (1977)

ÖBERG B

The relationsship between active constriction and passive recoil of the veins at various distending pressures.

Acta physiol. scand. 71, 233 - 247 (1967)

PATTERSON SW, PIPER H, STARLING EH

The regulation of the heart beat.

J. Physiol. 481, 465 - 513 (1914)

PAPPENHEIMER JR, SOTO-RIVERA A

Effective osmotic pressure of the plasma proteins and other quantities associated with the capillary circulation in the hindlimbs of cats and dogs.

Amer. J. Physiol. 152, 471 - 491 (1948)

REMINGTON JW, HAMILTON UF

Quantitative calculation of the time cours of cardiac ejection from the pressure pulse.

Amer. J. Physiol. 148, 25 - 34 (1947)

RASHKIND WJ, LEWIS DH, HENDERSON JB, HEIMAN DF, DIETRICK RB

Venous return as affected by cardiac output and total peripheral resistance.

Amer. J. Physiol. 175, 415 - 423 (1953)

ROSS J, FRAHM CJ, BRAUNWALD E

The influence of intracardiac baroreceptors on venous return, systemic vascular volume and peripheral resistance.

J. Clin. Invest. 40, 563 - 572 (1961)

ROSS J, FRAHM CJ, BRAUNWALD E

Influence of carotid baroreceptors and vasoactive drugs on systemic vascular volume and venous distensibility.

Circulation Res. 9, 75 - 82 (1961)

ROTHE CF, JOHNS BL, BENNETT TD

Vacular Capacitance of Dog Intestine Using Mean Transit Time of Indicator.

Amer. J. Physiol. 234, 7 - 13 (1978)

ROTHE CF, BENNET TD, JOHNS BL

Linearity of the Vascular Pressure-Volume Relationship of the Canine Intestine .

Circulation Res. 47, 551 - 558 (1980)

ROTHE CF, DREES JA

Vascular Capacitance and Fluid Shifts in Dogs During Prolonged Hemorrhagic Hypotension .

Circulation Res. 38 (5), 347 - 356 (1976)

RUTLEN DL, SUPPLE EW, POWELL WJ

Adrenergic Regulation of Total Systemic Distensibility .

Venous Distensibility Effects of Norepinephrine and Isoproterenol Before and After Selective Blockade .

Amer. J. Cardiol. 47, 579 - 588 (1981a)

RUTLEN DL, SUPPLE EN, POWELL WJ

ß-Adrenergic Regulation of Total Systemic Intravascular Volume in the Dog.

Circulation Res. 48 (1), 112 - 120 (1981b)

RUTLEN DL

Reflex Effects of Left Atrial Pressure Elevation on Total Intravascular Volume.

Amer. J. Physiol. 241 (10), 760 - 765 (1981c)

SALISBURY PF, CROSS CE, RIEBEN PA

Reflex effects of left ventricular distension .

Circulation Res. 8, 530 - 534 (1960)

SHEPHERD JT, VANHOUTTE PM

Role of the Venous System in Circulation Control.

Mayo Clin Proc. 53, 247 - 255 (1978)

SHOUKAS AA, BRUNNER MJ

Epinephrine and the carotid sinus baroreceptor reflex control of capacitive and resistive properties of the total systemic vascular bed of the dog.

Circulation Res. 47, 249 - 257 (1980)

SHOUKAS AA, SAGAWA K

Total Systemic Vascular Compliance Measured as Incremental Volume-Pressure Ratio.

Circulation Res. 28, 277 - 289 (1971)

SHOUKAS AA, SAGAWA K

Control of total systemic vascular capacity by the carotid sinus baroreceptor reflex.

Circulation Res. 33, 22 - 33 (1973)

THRON HL

Das Verhalten peripherer Blutgefäße in vivo bei passiven und aktiven Weitenänderunge. Vergleichende Untersuchungen an kapazitiven und Widerstandsgefäßen.

Arch. Kreislaufforsch. 52, 1 - 63 (1967)

TRIPPODO NC

Total Circulation Capacity in the Rat. Effects of Epinephrine and Vasopressin on Compliance and Unstressed Volume.

Circulation Res. 49 (4), 923 - 931 (1981)

WIGGERS HL

Cardiac output and total peripheral resistance measurements in experimental dogs.

Amer. J. Physiol. 140, 519 - 527 (1944)

Ich möchte an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. med. E. R. Müller-Ruchholtz gedenken, ohne dessen gründliche Einweisung in diesen überaus komplizierten Themenbereich diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Herrn Prof. Dr. med. G. Arnold und Herrn Prof. Dr. med. V. Thämer danke ich herzlich für die vielen Ratschläge und Anregungen und die Bereitschaft, mir nach dem Tode von Prof. Dr. Müller-Ruchholtz zur Seite zu stehen.

Herrn Dr. med. A. Yamada danke ich sehr für die freundschaftliche Zusammenarbeit im Labor und für die vielen Diskussionsbeiträge, die mir geholfen haben, dieses Projekt abzuschließen.

Herrn M. Offermann, Frau A. Karamichael und Frl. Aldus danke ich für ihre tatkräftige Unterstützung.

LEBENSLAUF

Am 10.5.1955 wurde ich als zweites Kind der Eheleute Julius und Sophie Spokojny in Augsburg geboren.
Ich besuchte ab 1961 die Volksschule und ab 1965 das Humanistische Gymnasium bei St. Anna, an dem ich im Juni 1973 meine Reifeprüfung ablegte.
Das Studium der Humanmedizin begann ich im WS 1973/74 an der Universität in Ulm und setzte es ab dem SS 1974 an der Ludwig-Maximilian-Universität in München fort.
Dort bestand ich im November 1979 den letzten Teil der Ärztlichen Prüfung und erhielt darauf die Approbation als Arzt.
Im Mai 1980 begann ich mit meiner Promotionsarbeit unter der Leitung von Prof. Dr. med. E. R. Müller-Ruchholtz, später von Prof. Dr. V. Thämer am Physiologischen Institut, Lehrstuhl I, der Universität Düsseldorf.